



TITLE:

The renin-angiotensin system promotes arrhythmogenic substrates and lethal arrhythmias in mice with non-ischemic cardiomyopathy(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Yamada, Chinatsu

CITATION:

Yamada, Chinatsu. The renin-angiotensin system promotes arrhythmogenic substrates and lethal arrhythmias in mice with non-ischemic cardiomyopathy. 京都大学, 2016, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19606>

RIGHT:

許諾条件により本文は2016-11-25に公開

京都大学	博士（医学）	氏 名	山田 千夏
論文題目	The renin-angiotensin system promotes arrhythmogenic substrates and lethal arrhythmias in mice with non-ischemic cardiomyopathy (非虚血性心筋症モデルマウスにおける不整脈源性基質形成と致死性不整脈発症へのレニン・アンジオテンシン系の関与)		
(論文内容の要旨)			
<p>慢性心不全の死亡原因の約 50%は、主に心室頻拍・細動による突然死とされ、慢性心不全患者の心臓では、病的な心筋リモデリングに伴い心筋細胞肥大や線維化等の構造的変化が生じると共に心筋胎児型遺伝子再発現に代表される特徴的な遺伝子発現変化が起こる。これらが不整脈源性基質を形成し、不整脈性の増加に寄与することが知られるが、詳細な分子機序については不明な点が多い。</p> <p>本研究では、慢性心不全に伴う致死性不整脈発症基盤としての不整脈源性基質形成におけるレニン・アンジオテンシン系の意義を、心機能低下と心室性不整脈による突然死をきたすマウスモデルである優性抑制変異型 neuron-restrictive silencer factor (NRSF) 心筋特異的過剰発現マウス (dnNRSF-Tg) を用いて検討した。まず、dnNRSF-Tg の血漿レニン活性、血中アンジオテンシン II およびアルドステロン濃度がそれぞれ野生型マウスに比して有意に上昇していることを確認し、dnNRSF-Tg にその血圧を有意に低下させない用量のレニン阻害薬 (アリスキレン 23mg/kg/日)の持続皮下投与を行った。アリスキレンは dnNRSF-Tg における血漿レニン活性、血中アンジオテンシン II およびアルドステロン濃度上昇を有意に抑制した。野生型マウスに比して、無投薬の dnNRSF-Tg では、心拡大、心収縮力低下、遺伝子発現変化など病的な心筋リモデリングが進行し、生存率の低下を認めたが、アリスキレン投与を行った dnNRSF-Tg ではこれらの有意な改善を認めた。さらに dnNRSF-Tg では心室頻拍 (VT)発生頻度の増加、心室性不整脈誘発試験による VT 誘発率の増加を認め、不整脈源性基質の形成による不整脈性増加が示されたが、これらはアリスキレン投与により抑制された。dnNRSF-Tg とアンジオテンシン II 1a 型受容体ノックアウトマウス(AT1aR^{-/-})を交配して作成した dnNRSF-Tg;AT1aR^{-/-}でも、アリスキレン投与と同様に、dnNRSF-Tg においてみられる病的な心筋リモデリングの進行と生存率の低下が改善した。</p> <p>次に optical mapping system を用いて心臓表面の興奮伝播、活動電位を可視化し評価したところ、無投薬の dnNRSF-Tg では、野生型マウスと比較してペーシング下での心室興奮伝導速度の著しい低下が認められ、また自然発症 VT 時での異所性興奮に引き続く興奮波の旋回も観察され、心室における不整脈源性基質形成が確認された。アリスキレン投与 dnNRSF-Tg では心室興奮伝導速度が正常化し、持続性 VT 発生が有意に抑制された。dnNRSF-Tg における心室興奮伝導速度低下および不整脈源性基質形成の機序として、心室間質の線維化亢進および gap junction の構成蛋白である connexin-43(Cx43)発現の低下が認められ、アリスキレン投与は dnNRSF-Tg の心室間質線維化および Cx43 発現低下を改善させた。以上より、非虚血性心筋症様の心機能低下と不整脈突然死を示す dnNRSF-Tg マウスにおいて、レニン・アンジオテンシン系活性化が不整脈源性基質形成促進に働き、致死性不整脈発症に関与することが示された。</p> <p>本研究により、レニン・アンジオテンシン系活性化の心不全に伴う致死性不整脈発症への関与とその分子機序が示され、レニン・アンジオテンシン系阻害が慢性心不全に伴う不整脈突然死予防の有望な治療法である可能性が示された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

慢性心不全の死亡原因の約半数は致死性不整脈による突然死とされる。本研究では、慢性心不全に伴う致死性不整脈発症基盤としての不整脈源性基質形成におけるレニン・アンジオテンシン系の意義を、心機能低下と心室性不整脈による突然死をきたす優性抑制変異型 neuron-restrictive silencer factor (NRSF) 心筋特異的過剰発現マウス (dnNRSF-Tg) を用いて検討した。dnNRSF-Tg では血漿レニン活性、血中アンジオテンシンⅡおよびアルドステロン濃度が有意に上昇しており、レニン阻害薬アリスキレン投与により病的心筋リモデリングの抑制、生存率の改善を認め、さらに心室頻拍(VT)発生頻度および心室性不整脈誘発試験における VT 誘発頻度も抑制された。dnNRSF-Tg にてアンジオテンシンⅡ1a 型受容体をノックアウトした場合も同様に病的心筋リモデリングの抑制と生存率改善をみとめた。Optical mapping による心筋活動電位可視化にて dnNRSF-Tg 心室における不整脈源性基質形成が確認され、それはアリスキレン投与により抑制された。アリスキレンの不整脈源性基質形成抑制機序には心室間質線維化および connexin-43 発現低下に対する抑制効果の関与が考えられた。

以上の研究は、慢性心不全における不整脈発生の分子機序の解明に貢献し、心臓病の治療法開発に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものとみとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成28年3月1日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格とみとめられたものである。